

ANTÍGENO DE SUPERFÍCIE DO VÍRUS DA HEPATITE B (AgsHB) E CARCINOMA PRIMITIVO DE FÍGADO: UM ESTUDO RETROSPECTIVO (*)

Euzenir Nunes SARNO (1), Leila Maria Machado VIEIRA (2) e Denise Moreira FAULHABER (3)

RESUMO

Utilizando a técnica da imunoperoxidase, demonstrou-se frequência de 25% de AgsHB em tecido hepático proveniente de pacientes de carcinoma primário. O resultado pode sugerir uma possível associação entre o vírus da hepatite B e a transformação maligna da célula hepática.

INTRODUÇÃO

Em determinadas áreas geográficas, tem sido observada uma concomitância de alta prevalência de antigenemia para AgsHB e alta incidência de hepatoma, sugerindo algum tipo possível de associação entre as duas condições^{6, 10, 13}.

Outros trabalhos realizados em áreas não-tropicais vieram a confirmar a repetição dessa concordância. Assim, REED, usando a técnica de radioimunoensaio (RIA), demonstrou que 16% de 32 pacientes ingleses com carcinoma primário de fígado apresentavam, por igual, AgsHB no soro⁷; na população, a prevalência era menor do que 1%. TURBITT, na Escócia, valendo-se da técnica do imunoperoxidase para identificar AgsHB em tecido hepático proveniente de 81 pacientes de hepatoma necropsiados, encontrou 8 casos positivos, enquanto que, na população escocesa, a prevalência de AgsHB no soro é da ordem de 2 em 1.000¹¹.

Realizamos um estudo retrospectivo, utilizando a técnica de imunoperoxidase para identificar AgsHB em secções histológicas em blocos de parafina de tecido hepático, no sentido de contribuir para o estudo da frequência em que, em nosso meio, o antígeno da hepatite B se associa ao carcinoma primário de fígado.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados do Arquivo de Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Bonsucesso-INAMPS, 15 blocos de tecido hepático, correspondentes a igual número de pacientes de hepatoma.

Por igual, como controles, foram retiradas 15 secções de fígado procedentes de pacientes sem história clínica ou dados histológicos de doença hepática.

Em nenhum dos casos ou controles, foi possível a obtenção de informações sobre a presença de AgsHB no soro.

Foi empregado o método de imunoperoxidase modificado⁹ para corar as secções histológicas. Utilizaram-se anti-AgsHB e anti-coelho (Hoechst) e o complexo peroxidase-antiperoxidase (Miles). A especificidade dos resultados foi demonstrada substituindo-se o anti-AgsHB por soro de cabra normal ou PBS, submetendo-se ao mesmo procedimento um caso previamente considerado positivo quando se utilizou anti-AgsHB absorvido com AgsHB purificado e os resultados obtidos por técnica de imunofluorescência indireta, em secções histológicas subsequentes (Figs. 4, 5).

(*) Trabalho da Disciplina de Patologia Geral e Fisiopatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro e do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Bonsucesso — INAMPS

(1) Professor Titular Interino de Patologia Geral e Fisiopatologia. Patologista do INAMPS

(2) Professor-Assistente de Patologia Geral e Fisiopatologia.

(3) Biólogo de Patologia Geral e Fisiopatologia.

Trabalho realizado com auxílio do CNPq

RESULTADOS

Do total de 15 casos de hepatoma, 4 foram positivas, sendo 3 provenientes de necrópsia e 1 de biópsia. Nos três primeiros havia cirrose hepática concomitante.

Nos 4 casos positivos, havia ora áreas de tecido com grande número de células positivas, ora outras da mesma secção com raras células isoladas positivas. A coloração positiva era finamente granular, castanha-escura, contrastando com o fundo pálido.

Em algumas células a coloração apareceu em todo o citoplasma, poupando o núcleo (Fig. 1). Em outras, só parte do citoplasma estava corada (Fig. 2); nestas, pode-se observar uma distribuição periférica do antígeno, confundindo-se com a membrana celular (Fig. 3). A distribuição do antígeno nas células neoplásicas quando presente é semelhante (Fig. 4). Todos os controles foram negativos.

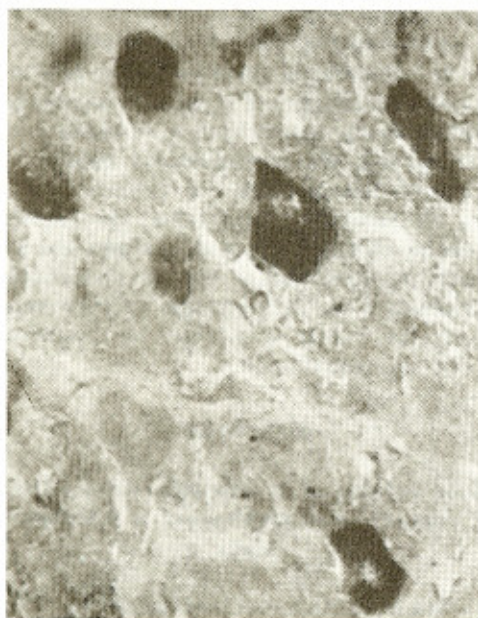


Fig. 1 — Imunoperoxidase em área não neoplásica. AgsHB em todo o citoplasma. 200 X

DISCUSSÃO

Utilizando a técnica da imunoperoxidase, pudemos determinar uma freqüência maior de AgsHB em fragmentos de fígado provenientes de pacientes de hepatoma, quando comparados

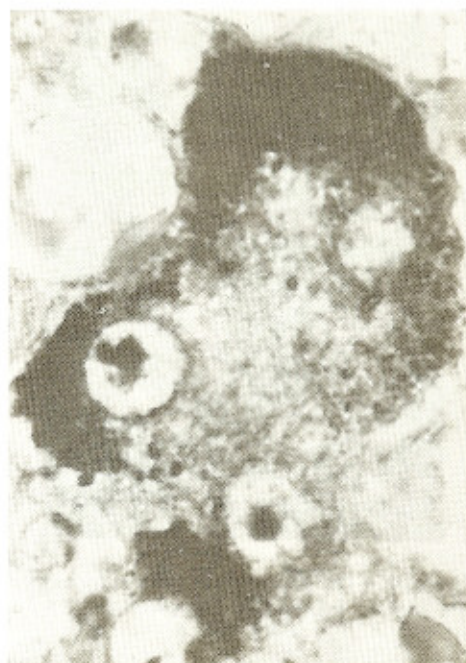


Fig. 2 — Imunoperoxidase em área não neoplásica. AgsHB ocupando parcialmente o citoplasma. 400 X



Fig. 3 — Imunoperoxidase em área não neoplásica. AgsHB em citoplasma e membrana. 200 X



Fig. 4 — Imunoperoxidase em nódulo neoplásico. Distribuição citoplasmática de AgsHB. 200 X



Fig. 5 — Imunofluorescência. AgsHB em citoplasma. 200 X

a um grupo controle. Isto pode sugerir algum tipo de associação entre o vírus da hepatite B e a neoplasia primária de fígado. Nosso resultado em torno de 25% de positividade é significativamente maior do que a frequência estimada para a população brasileira, cerca de 0,5%⁸. Contudo, deve ser lembrado que tal padrão foi estabelecido a partir do uso da técnica

de imunodifusão, o que pode produzir algum erro na comparação de dados.

A presença de AgsHB no fígado se dá de modo variado; em alguns nódulos, há grande número de células contendo o antígeno, ao passo que outros nódulos permanecem completamente livres. Verificamos, em três dos casos positivos, alterações displásicas em grupos de células contendo AgsHB, embora em dois deles não tenhamos detectado o antígeno nas células neoplásicas. Isto pode sugerir a conjectura de que alterações pré-neoplásicas podem ocorrer na presença do antígeno, sendo este participante ou não dos mecanismos responsáveis pela carcinogênese. Uma idéia seria a de que a carcinogênese hepática associada de alguma forma ao vírus da hepatite B poderia estar relacionada à persistente resposta imune inflamatória crônica, representando assim um potencial cirrótico e carcinogênico. Sendo o vírus da hepatite B provavelmente um vírus DNA o papel oncogênico deste tem sido comparado ao que ocorre na indução de neoplasias por alguns outros vírus DNA⁴. Neste caso, o vírus se anexaria ao genoma celular levando a transformações, como é o caso do papiloma de SHOPE³. Neste, identificam-se também antígenos virais nas células neoplásicas. Este poderia ser um dos mecanismos que explicaria a presença de AgsHB em hepatomas não acompanhados de cirrose⁵. Em nosso estudo, em 3 dos 4 casos positivos houve cirrose concomitante à neoplasia e no caso em que só obtivemos a biópsia, do tumor a cirrose foi suspeitada, embora não confirmada.

SUMMARY

Surface antigen of B hepatitis virus (HBsAg) and primary liver carcinoma: a retrospective study

Using immunoperoxidase technic for HBsAg we found in 25% of hepato-cellular carcinoma the presence of the mentioned antigen suggesting a possible relation between this virus and neoplastic transformation.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. CHAINUVATI, T.; VIRANUVATTI, V. & PONGPIPAT, D. — Relationship of hepatitis B antigen in cirrhosis and hepatoma in Thailand. *Gastroenterology* 68: 1261-1264, 1975.

SARNO, E. N.; VIEIRA, L. M. M. & FAULHABER, D. M. — Antígeno de superfície do vírus da hepatite B (Ag_sHB) e carcinoma primitivo de fígado: um estudo retrospectivo. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 22:20-23, 1980.

2. MAYNARD, E. P.; SADIKALI, F.; ANTHONY, P. P. & BARKER, L. F. — Hepatitis-associated antigen and cirrhosis in Uganda. *Lancet* 1: 1326-1328, 1970.
3. MELLORS, R. C. — Tumor cell localization of the antigens of the Shope papilloma virus and the Rous sarcoma virus. *Cancer Res.* 20: 744-745, 1960.
4. NAZAREWICZ, T.; KRAWCZYNSKI, K.; SLUSARCZIK, J. & NOWOSLOWSKI, A. — Cellular localization of hepatitis B virus antigens in patients with hepatocellular carcinoma coexisting with liver cirrhosis. *J. Infect. Dis.* 135: 298-302, 1977.
5. PETERS, R. L.; AFROUDAKIS, A. P. & TALTER, D. — The changing incidence of association of hepatitis B with hepatocellular carcinoma in California. *A.J.C.P.* 68: 1-7, 1977.
6. PRINCE, A. M.; SZMUNESS, W.; MICHON, J.; DEMAILLE, J.; DIEBOLT, G.; LINHARDT, J.; QUENUM, C. & SANKALE, M. — A case control study of the association between primary liver cancer and hepatitis B antigen in Senegal. *Cancer* 16: 376-383, 1975.
7. REED, W. D.; EDDLESTON, A. L. W. F.; STERN, R. B.; WILLIAM, R.; ZUCKERMAN, A. J.; DOWERS, A. & BARL, P. M. — Detection of hepatitis B antigen by radioimmunoassay in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma in Great Britain. *Lancet* 2: 690-693, 1973.
8. SALZANO, F. M. & BLUMBERG, B. S. — The Australia antigen in Brazilian healthy persons and in leprosy and leukaemia patients. *J. Clin. Path.* 23: 39-42, 1970.
9. SARNO, E. N.; GERECH, D. & FONSECA, F. B. — Unlabelled antibody enzyme method for HBsAg in liver tissue: Soluble horseradish peroxidase-antihorseradish peroxidase complex (PAP). *Rev. Brasil. Med.* 35: 488-490, 1978.
10. TONG, M. J.; SUN, S. C.; SCHAEFFER, B. T.; CHANG, N. K.; LO, K. J. & PETERS, R. L. — Hepatitis associated antigen hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Ann. Intern. Med.* 75: 687-691, 1971.
11. TURBITT, M. L.; PATRICK, R. S.; GONDIL, R. B. & BUCHANAN, W. M. — Incidence in South-West Scotland of hepatitis B surface antigen in the liver of patients with hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Path.* 30: 1124-1128, 1977.
12. VOGEL, C. L.; ANTHONY, P. P.; MODY, N. & BARKER, L. F. — Hepatitis associated antigen in Uganda patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2: 621-624, 1970.
13. WOODFIELD, D. G.; ENDO, Y. & MATSUHASHI, T. — Primary liver cancer alpha fetoprotein and hepatitis B antigen in Papua New Guinea Aust. *N. Z. J. Med.* 4: 3-7, 1974.

Recebido para publicação em 11/5/1979.